

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Bedenik**

**Suvremeni stavovi u dijagnostici i liječenju primarnog  
vezikoureteralnog refluksa u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Tomislava Luetića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## **Popis korištenih kratica:**

VUR – vezikoureteralni refluks

CAKUT – Congenital anomalies of the kidney and urinary tract

MCUG – mikcijska cistouretrografija

ALARA – As low as reasonably achievable

ceVUS – Contrast-enhanced voiding urosonography

RIVUR – Randomized intervention in children with vesicoureteral reflux

E. coli – Escherichia coli

KBC – Klinički bolnički centar

# SADRŽAJ

## 1. SAŽETAK

## 2. SUMMARY

## 3. UVOD ..... 1

## 4. PATOFIZIOLOGIJA ..... 2

## 5. KLASIFIKACIJA ..... 3

## 6. EPIDEMIOLOGIJA..... 4

## 7. KLINIČKA SLIKA..... 5

## 8. ČAKUT ..... 6

## 9. PRIRODNI TIJEK..... 7

## 10. PROBIR..... 8

## 11. DIJAGNOSTIKA..... 9

### 11.1. Mikcijska cistouretrografija ..... 9

### 11.2. Ultrazvučna cistografija ..... 10

### 11.3. Cistoskopija..... 11

### 11.4. Ultrazvuk bubrega ..... 11

### 11.5. Scintigrafija bubrega ..... 12

### 11.6. Ekskrecijska urografija ..... 12

## 12. LIJEČENJE ..... 13

### 12.1. Smjernice Američkog urološkog društva ..... 13

#### 12.1.1. Inicijalno zbrinjavanje djeteta sa vezikoureteralnim refluksom ..... 14

#### 12.1.2. Dijete sa VUR-om mlađe od jedne godine..... 14

#### 12.1.3. Dijete sa urinarnom infekcijom i VUR-om starije od godine dana ..... 15

#### 12.1.4. Kirurško liječenje VUR-a..... 15

### 12.2. Modaliteti liječenja..... 16

#### 12.2.1. Opservacija – „OPREZNO ČEKANJE“ ..... 16

12.2.2. Kontinuirana antibiotska profilaksa .....	17
12.2.3. Endoskopsko liječenje .....	19
12.2.4. Kirurško liječenje .....	21
12.3. Praćenje pacijenata nakon rezolucije VUR-a .....	23
<b>13. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>24</b>
<b>14. LITERATURA.....</b>	<b>25</b>
<b>15. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>31</b>
<b>16. ZAHVALE.....</b>	<b>32</b>

## 1. SAŽETAK

### Suvremeni stavovi u dijagnostici i liječenju primarnog vezikoureteralnog refluksa u djece

Filip Bedenik

Primarni vezikoureteralni refluks je stanje povratnog toka mokraće iz mokraćnog mjehura. Nastaje posljedično kongenitalnom anatomskom defektu ureterovezikalnog spoja koji nedovoljno dobro tvori antirefluksni mehanizam. Dijeli se u 5 stupnjeva ovisno o mjestu dopiranja povratnog toka i dilataciji kanalnog sustava. Prevalencija VUR-a u djece sa infekcijom mokraćnog sustava je oko 30%. VUR se može prezentirati kao cijeli spektar kliničkih slika. Od asimptomatske bakteriurije pa sve do teškog pijelonefritisa. Najteža dugoročna komplikacija je pojava refluksne nefropatije. U većine pacijenata, a posebno u onih sa nižima stupnjevima VUR-a, dolazi do spontane regresije. Što je teži refluks, to je šansa za spontanom regresijom manja. Potencijalni kandidati za probir su braća i sestre oboljelih, te oni s prenatalnom hidronefrozom. Zlatni standard dijagnostike je mikcijska cistouretrografija, no razvojem medicine, ultrazvučna cistografija postaje sve bolja metoda i mogla bi u budućnosti biti izbor broj jedan. Još se koriste, kao dopunske metode, cistoskopija, ultrazvuk te scintigrafija. Uzevši u obzir brojnost modaliteta liječenja, vrlo je izazovno pronaći optimalno rješenje. Puno je čimbenika o kojima treba promišljati kako bi se donio ispravan potez. Liječenje najčešće započinje kontinuiranom antibiotskom profilaksom. Za neke skupine pacijenata ona na početku nije potrebna. Na raspolaganju su i endoskopske, te kirurške metode. Iako kirurško zbrinjavanje trenutno daje najbolje rezultate po pitanju konačnog zbrinjavanja, razvojem medicine i tehnologije endoskopsko liječenje postaje sve kvalitetnija opcija. Nekoliko je kirurških metoda čiji odabir ovisi o sklonosti samog operatera i o specifičnostima pojedinog pacijenta. Cilj liječenja je smanjenje učestalosti infekcija urinarnog trakta čime se smanjuje učestalost dugoročnih komplikacija. Nakon završetka liječenja potrebno je provoditi kontrole s primarnim fokusom na bubrežnu funkciju.

Ključne riječi: vezikoureteralni refluks, refluksna nefropatija, ultrazvučna cistografija

## **2. SUMMARY**

### **Current concepts in management of primary vesicoureteral reflux in children**

**Filip Bedenik**

Vesicoureteral reflux is the retrograde flow of urine from the bladder to the upper urinary tract. It is caused by a congenital anatomic defect of the ureterovesical junction with an insufficient antireflux mechanism. VUR grading ( I - V ) depends on the height of urine retrograde flow and on dilatation of urinary tract. The prevalence of VUR in children with urinary tract infection is around 30%. VUR can present as a whole spectrum of clinical manifestations. From asymptomatic bacteriuria all the way to the severe pyelonephritis. Most severe long term complication is reflux nephropathy. In most of the patients, especially in those with lower grade reflux, VUR resolves spontaneously. Higher grades are less likely to resolve spontaneously. Potential candidates for screening are siblings of patients with VUR and those with prenatal hydronephrosis. Micturating cystourethrogram is a gold standard of diagnostics, but with the development of medicine, ultrasound cystography is a method with the potential to be number one. As supplementary methods, we can use cystoscopy, ultrasound or scintigraphy. There are a lot of treatment options, so clinician has to consider a lot of factors to make the optimal decision. Antibiotic prophylaxis is the usual first-line treatment option. Some groups of patients can start treatment without antibiotics. We have endoscopy and surgery as invasive methods of treatment. With the development of medicine and technology, endoscopy is showing great progress. Surgical approach depends on surgeons preference and on the specificity of a patient. The goal of treatment is to reduce the frequency of long term complications. After resolution of VUR, there is a need for follow up with a focus on kidney function.

**Key words:** vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, ultrasound cystography

### 3. UVOD

Vezikoureteralni refluks (VUR) je stanje u kojem dolazi do povratnog toka mokraće iz mokraćnog mjehura u jedan ili oba uretera. Iako se trenutno smatra da je zahvaćeno samo 1-2% djece, postoje studije koje pokazuju da je postotak puno veći, čak i do 60% sve djece, no da u većine njih do 5. godine starosti stanje u potpunosti regredira bez ikakvih simptoma i posljedica.(1) Primarnim VUR-om se smatra onaj koji nastaje posljedično kongenitalnom defektu u anatomske strukturi ureterovezikalnog spoja. Paquin je još 1959. godine utvrdio da postoji razlika u omjeru intramuralnog dijela mokraćovoda i njegovog promjera između zdrave djece i one sa VUR-om.(2) Danas se to smatra ključnim podležecim patofiziološkim mehanizmom jer takav smanjeni omjer ne dozvoljava formiranje kompetentnog valvularnog mehanizma. Već je dugo u dijagnostici VUR-a zlatni standard radiološka metoda, no ultrazvučna metoda zauzima sve važnije mjesto jer rezultati nisu lošiji, a izostaje štetni učinak zračenja.(3–5) Iako je kirurško liječenje najefikasnija metoda, uzevši u obzir njenu invazivnost i visok postotak regresije nižih stupnjeva VUR-a sve se češće koristi endoskopska metoda.



## 4. PATOFIZIOLOGIJA

Ključna struktura mokraćnog puta je ureterovezikalni spoj. Njegova je uloga dvostruka. Mora omogućavati normalan (antegradni) tok mokraće od bubrega prema mokraćnom mjehuru i mora sprječavati povratni (retrogradni) tok urina iz mjehura prema bubregu. Primarni VUR je najvjerojatnije posljedica kongenitalne anomalije vezikoureteralnog spoja uzrokovane abnormalnim embrionalnim razvojem.(6,7)

Ureterovezikalni spoj svoju antirefluksnu ulogu vrši pasivnim i aktivnim mehanizmima. Pasivni mehanizam temelji se na kompresiji intramuralnog dijela uretera porastom intravezikalnog tlaka. Tlak raste punjenjem mjehura, te posljedičnim porastom tenzije zida mokraćnog mjehura. Aktivni antirefluksni mehanizam temelji se na normalnoj peristaltici mokraćovoda.(8) Iako se čini kao jednostavan proces brojna su mjesta gdje stvari mogu poći po zlu. Tako je važna usklađena i adekvatna funkcija glatkih mišićnih stanica, izvanstaničnog matriksa, kolagena, metaloproteinaza, intersticijskih Cajalovih stanica i ostalih tkiva uključenih u proces. Prema recentnim studijama poremećaji bilo koje od ovih komponenti mogu biti u podlozi VUR-a, a buduće studije će utvrditi u kojoj je to mjeri.

## 5. KLASIFIKACIJA

Najkorišteniji klasifikacijski sustav jest onaj prema International Reflux Study in Children.(9) Prema njemu VUR je podijeljen u 5 stupnjeva ovisno o mjestu dopiranja retrogradnog toka i dilataciji kanalnog sustava.

Stupanj I	VUR dopire samo do uretera
Stupanj II	VUR dopire do čašica, nema dilatacije, normalni forniksi
Stupanj III	Umjerena dilatacija mokraćovoda ili nakapnice, forniksi uredni
Stupanj IV	Umjerena dilatacija i/ili tortuozitet mokraćovoda i nakapnice, očuvana papilarna udubljenja u većini kaliksa
Stupanj V	Jaka dilatacija i tortuozitet mokraćovoda i nakapnice, papilarna udubljenja nisu vidljiva

## 6. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija VUR-a u zdrave djece procjenjuje se na 9%. Vrijednost tog podatka je upitna jer ovisno o studiji prevalencije variraju od 1% pa sve do 60%. Razlog takvih ogromnih razlika vjerojatno leži u tome da nisu sve studije u obzir uzimale dob djeteta, a poznato je da dio VUR spontano regredira kako dijete raste. Drugi razlog je to što neki autori nisu ubrajali djecu sa VUR-om 1. stupnja. Ono u čemu su studije složnije je prevalencija VUR-a u djece sa infekcijom urinarnog trakta, a ona se procjenjuje na 31,1%. Drugim riječima, svako treće dijete s urinarnom infekcijom ima u podlozi VUR. Između te djece s urinarnom infekcijom, generalno nema razlika između spolova, no u dojenačkoj dobi je pojava nešto češća u djevojčica. U djece crne rase pojava VUR-a je 10 puta rjeđa, a kada se pojavi ima tendenciju brže rezolucije.(10)

## 7. KLINIČKA SLIKA

VUR može biti slučajan nalaz u potpuno zdravog djeteta, može se naći u sklopu sindroma (ČAKUT), no najčešće se pojavljuje uz sliku infekcije urinarnog trakta. Težina infekcije može varirati od asimptomatske bakteriurije i leukociturije, preko cistitisa pa sve do slike pijelonefritisa sa teškim općim simptomima. Teže kliničke slike uvijek idu uz veći stupanj VUR-a. Najteža komplikacija je refluksna nefropatija. To je pojava ožiljkivanja bubrega posljedično rekurentnim pijelonefritisima i oštećenjima parenhima.(2,11–13)

## 8. CAKUT

Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta (CAKUT) su grupa fenotipski različitih strukturnih malformacija koje karakterizira defekt u razvoju bubrega, mokraćovoda, mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi. Češće pojavljivanje kod bliže rodbine ukazuje na genetsku podlogu, a to se i potvrđuje u istraživanjima na animalnim modelima. CAKUT čine 35 – 45% svih kongenitalnih abnormalnosti. Pojavljuju se u 1 od 500 fetalnih ultrazvučnih pregleda. Anomalije specifične za bubrege se pojavljuju u 3-6 djece na 1000 poroda. U 30% slučajeva vezane su uz abnormalnosti izvan urinarnog sustava i opisane su u više od 200 različitih sindroma ( Fraserov, Kallmanov, ...). Najvažnija karika u zbrinjavanju tih pacijenata je njihova edukacija, edukacija obitelji i izabranog liječnika primarne medicine o važnosti dugoročnog praćenja stanja pacijenta. To bi trebalo biti barem jednom godišnje jer ako se pacijent ne prati adekvatno, novonastala hipertenzija i gubitak bubrežne funkcije se, zbog dugog asimptomatskog perioda, uglavnom otkriju prekasno. Ukoliko ima potrebe za kirurškim ili medikamentoznim liječenjem, važno je čim prije intervenirati kako bi se što dulje očuvala funkcija bubrega. Najčešće komplikacije su infekcije, kamenci, hipertenzija i progresivno bubrežno zatajenje koje može dovesti do potrebe za transplantacijom.(14)

## 9. PRIRODNI TIJEK

U većine pacijenata VUR će s vremenom u potpunosti spontano regredirati. Razlog tome je produljenje intramuralnog dijela mokraćovoda kao posljedica normalnog rasta što dovodi do uspostave adekvatne funkcije antirefluksnog mehanizma, a dolazi i do stabilizacije dinamike mokraćnog mjehura. Glavni prediktivni čimbenik spontane regresije jest stupanj refluksa. Tako će oni višeg stupnja biti manje skloni regresiji. Oko 80% refluksa I. i II. stupnja će spontano regredirati, dok će za treći stupanj to biti oko 50%. Refluksi IV. i V. stupnja će regredirati u 10-25% slučajeva. Osim što će češće regredirati, kod nižih stupnjeva će se to i brže dogoditi. Tako će I. i II. stupnju trebati oko 38 mjeseci dok će stupnjevi IV. i V. trebati oko 156 mjeseci. Osim o stupnju refluksa, regresija će ovisiti i o trenutku otkrivanja refluksa. Tako će dojenče sa istim stupnjem refluksa kao sedmogodišnjak imati veću šansu da dođe do spontane regresije.(2)

## 10. PROBIR

Prema smjernicama Američkog urološkog društva metode probira preporučuju se za dvije skupine djece. Prva skupina su rođaci djece sa dijagnosticiranim VUR-om jer se zna da je kod njih prevalencija VUR-a oko 30%. Trenutne preporuke su da ta djeca budu podvrgnuta mikcijskoj cistourografiji ako na ultrazvučnom pregledu imaju abnormalnosti bubrežne kore ili asimetriju bubrega ili ako su u prošlosti preboljeli urinarnu infekciju. Ukoliko ništa od ovog nije slučaj onda ih treba pratiti te u slučaju pojave infekcije promptno reevaluirati. Razlog takvoj preporuci je nedostatak čvrstih stavova o preventivnom liječenju asimptomatskog VUR-a. Druga skupina su novorođenčad sa zabilježenom prenatalnom hidronefrozom. Kod te djece incidencija VUR-a je oko 16%. MCUG se preporučuje za djecu s hidronefrozom visokog stupnja, hidroureterom ili abnormalnim mokraćnim mjehurom na ultrazvuku i za one koju razviju urinarnu infekciju. Za sve one ostale s hidronefrozom nižeg stupnja preporuča se praćenje s evaluacijom i promptnim liječenjem u slučaju pojave infekcije.(15,16)

## 11. DIJAGNOSTIKA

Što se dijagnoza postavi ranije, to su šanse za izlječenjem veće, a potencijalne dugoročne komplikacije rjeđe. U većini slučajeva, dijagnoza refluksa se postavlja tijekom evaluacije infekcije urinarnog trakta ili tijekom probira u bliskih rođaka nekog tko već ima dijagnosticiran vezikoureteralni refluks. Mikcijska cistouretrografija je zlatni standard. Ultrazvučna cistouretrografija je novija metoda koja bi u budućnosti mogla postati zlatni standard jer ne koristi ionizirajuće zračenje, a prema nekim studijama osjetljivost i specifičnost su više nego kod mikcijske cistouretrografije.(17)

### 11.1. Mikcijska cistouretrografija

Radi se o klasičnoj metodi dijagnostike vezikoureteralnog refluksa koja je i dalje zlatni standard. Izvodi se tako da se kateterizira mokraćni mjehur u koji se aplicira kontrastni agens, te se fluoroskopski prikazuje mokraćni sustav s postojanjem ili nepostojanjem refluksa. U slučaju njegova postojanja klasificira se prema ranije spomenutoj klasifikaciji.(9) Iako postoje metode redukcije doze zračenja korištenjem pulsne fluoroskopije i raznih zaštitnih tehnika, djeca su i dalje izložena ionizirajućem zračenju što uzevši u obzir ALARA princip nikako nije prihvatljivo. U male djece ne smije se zanemariti ni moguća psihološka trauma nakon kateterizacije.(2)



## 11.2. Ultrazvučna cistografija

Ultrazvučna cistografija je znatno novija metoda vizualizacije mokraćnog sustava. Koristi ultrazvuk i mikromjehuriće kao kontrast. Iako je tehnički način izvođenja gotovo jednak, ogromna prednost ove metode je izostanak ionizirajućeg zračenja. Kako bi ova metoda polučila maksimalne rezultate neobično je važno imati adekvatnu opremu i adekvatno educiranog sonografičara. Klasifikacija VUR-a se vrši u 5 stupnjeva kao i kod MCUG-a. Veće nuspojave izvođenja ove metode nisu zabilježene. Većina nuspojava bila povezana s kateterizacijom mjehura.(3,4,18,19) U studiji objavljenoj u 2018. u Turkish Journal of Urology bilo je uključeno 30 djece (21 dječak i 9 djevojčica).(20) Indikacije za MCUG su bile rekurentne infekcije urinarnog trakta i kontrole nakon liječenja. Svakom djetetu je nakon MCUG, u istom danu, bila napravljena i ceVUS. Rezultati su pokazali da je od 16 pacijenata sa VUR-om MCUG propostio dijagnosticirati dvoje. Od 58 evaluiranih bubrežno-mokraćovodnih jedinica (KUU) VCUG je detektirao 17, a ceVUS 21 VUR. Tako je ceVUS u ovoj studiji imao osjetljivost od 100%, specifičnost od 87,8%, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 77,27% te negativnu prediktivnu vrijednost od 100%. Iako sam ovdje izdvojio samo jednu studiju ona definitivno pokazuje potencijal ceVUS-a koji bi u skorijoj budućnosti mogao postati metoda prvog izbora. Naravno, osim usporednog testa metoda valja i napomenuti da izostanak zračenja otvara mogućnost pregleda mnogo većeg broja djece kroz neke programe probira te češće kontrole onih liječenih.

### 11.3. Cistoskopija

Iako suvremeni pristup dijagnostici ne uključuje rutinsku cistoskopiju, ona često može dati vrlo korisne informacije. Tom metodom se može utvrditi položaj i oblik ušća, što je posebno važno u preoperacijskoj obradi, a mogu se i vidjeti razne druge promjene mokraćnog mjehura kao što su duplikature ili divertikuli. Saznanje o postojanju tih drugih patoloških promjena svakako može utjecati na daljnje korake u liječenju.(21)

### 11.4. Ultrazvuk bubrega

To je neinvazivna metoda vizualizacije i evaluacije mogućih patoloških promjena bubrega. Danas je metoda izbora za praćenje rasta i razvoja bubrega zbog brojnih prednosti nad ekskrecijskom urografijom. Od patoloških promjena vrlo dobro može prikazati hidronefrozu te veće ožiljkaste promjene kao znak oštećenja parenhima. Isto tako prikazuje stupanj kortikomedularne diferencijacije čiji gubitak govori u prilog gubitka normalne bubrežne funkcije. Još jedna od prednosti ultrazvuka je mogućnost procjene perfuzije bubrega, čija pak odstupanja od normale mogu ukazivati na refluksnu nefropatiju ili pijelonefritis. Važno je imati na umu da ultrazvučni nalaz ne može biti temelj postavljanja, ali ni isključivanja dijagnoze VUR-a.(2)

### 11.5. Scintigrafija bubrega

Radi se o zlatnom standardu za prikaz funkcije bubrega. Studija na 79 djece pokazala je da metoda ima osjetljivost od 98% i specifičnost od 92% za prepoznavanje ožiljaka. Kod VUR-a višeg stupnja te kod nejasnih slučajeva može poslužiti kao komplementarna dijagnostička metoda koja olakšava odluku o daljnjem liječenju. (2)

### 11.6. Ekskrecijska urografija

To je kontrastna radiološka metoda koja se koristi za prikaz patologije gornjeg urinarnog trakta. U nekim situacijama može dati informacije o funkciji bubrega te može pripomoći pri otkrivanju podležeće patofiziologije. Kod VUR-a se koristi kao metoda procjene morfoloških promjena bubrega, no danas je istiskuje ultrazvučna vizualizacija bubrega kao superiorna metoda. (22)

## 12. LIJEČENJE

Liječenje vezikoureteralnog refluksa je jedno od kontroverznih područja u dječjoj kirurgiji i urologiji. Opisani su brojni modaliteti liječenja, no još nema čvrstih stavova o pravom vremenu za korištenje nekog od njih. Kada dijete treba samo pratiti, kada uvesti antimikrobno liječenje, a kada intervenirati endoskopski ili kirurški. Trenutne smjernice Američkog urološkog društva, prikazane u nastavku, navode početne korake ovisno o starosti djeteta i prisutnosti infekcije.

Cilj liječenja je jasan. To je smanjenje učestalosti infekcija urinarnog trakta i prevencija pijelonefritisa što zajedno dovodi do smanjene učestalosti oštećenja bubrega što je najgora komplikacija ovog stanja. Izbor metode liječenja uvijek mora biti individualan. Treba uzeti u obzir pacijentovu dob, stupanj refluksa, prethodne infekcije urinarnog trakta, oštećenja bubrega, pridružene malformacije urogenitalnog trakta te suradljivost i želje pacijenta i obitelji.

### 12.1. Smjernice Američkog urološkog društva

Uzevši u obzir sve dileme koje mogu snaći kliničara prilikom zbrinjavanja djeteta s VUR-om grupa eksperata iz Američkog urološkog društva 2010. godine izdala je smjernice koje daju preporuke o inicijalnom zbrinjavanju, kirurškom liječenju i praćenju pedijatrijskih pacijenata s tom dijagnozom. Smjernice su revidirane 2017. što znači da se radi o „up to date“ preporukama.(23)

#### 12.1.1. Inicijalno zbrinjavanje djeteta sa vezikoureteralnim refluksom

Sve je više studija koje propitkuju učinkovitost kontinuirane antimikrobne profilakse kao metode smanjenja učestalosti urinarnih infekcija i sve se više naglašava važnost prepoznavanja VUR-a u pacijenata sa infekcijom urinarnog trakta. Danas, obavezno uvođenje antimikrobne profilakse nema više tako čvrsta uporišta, a nije naodmet ni razmišljati o nuspojavama dugoročnog antimikrobnog liječenja.

#### 12.1.2. Dijete sa VUR-om mlađe od jedne godine

Preporučuje se uvesti antibiotsku profilaksu djetetu sa zabilježenom infekcijom urinarnog trakta te djetetu bez zabilježene infekcije urinarnog trakta, ali sa VUR-om III. ili višeg stupnja. Kod muškog dojenčeta treba razmotriti cirkumciziju jer cirkumcizirana dojenčad imaju manju incidenciju infekcija urinarnog trakta.

### 12.1.3. Dijete sa urinarnom infekcijom i VUR-om starije od godine dana

Kod djece starije od godinu dana stvari se kompliciraju jer je više faktora koji utječu na razvoj situacije. Veća je incidencija pridružene disfunkcije crijeva ili mokraćnog mjehura, manja šansa za spontano izliječenje VUR-a te je veća sposobnost djeteta da pravovremeno i točno ukaže na simptome akutne infekcije. U slučaju pridružene disfunkcije crijeva ili mokraćnog mjehura preporučuje se prvo zbrinuti to stanje, a tek onda pristupi kirurškom liječenju. Opcije zbrinjavanja uključuju bihevioralnu terapiju, biofeedback ili medikamente. Za vrijeme liječenje potrebna je kontinuirana antibiotska profilaksa. U djece bez pridružene disfunkcije crijeve ili mjehura, bez rekurentnih infekcija i bez bubrežnih abnormalnosti antibiotska profilaksa nije obavezna, već je opcionalna.

### 12.1.4. Kirurško liječenje VUR-a

Kirurške i endoskopske metode mogu biti upotrijebljene za konačno zbrinjavanje refluksa. Studije pokazuju smanjenu učestalost febrilne infekcije urinarnog trakta u pacijenata liječenih kirurški. Uspješnost metoda je oko 98% za otvoreni pristup i oko 83% za endoskopsko liječenje (nakon jedne injekcije). Komplikacije su rijetke nakon obje ove metode.

## 12.2. Modaliteti liječenja

### 12.2.1. Opservacija – „OPREZNO ČEKANJE“

Iako i dalje kontroverzna metoda, smatra se da postoje grupe djece kod kojih bi ovo mogla biti metoda prvog izbora. To bi prije svega bila ona sa VUR-om I. i II. stupnja te starija djeca sa perzistentnim VUR-om, a bez zabilježenih pijelonefritisa. Nekoliko je razloga zašto se spominju baš te skupine djece. Prvi je da je spontana rezolucija VUR-a niskog stupnja vrlo česta i to u preko 80% slučajeva. Drugi razlog je taj da je sterilni refluks najvjerojatnije benigno stanje. Iako postoje struje koje tvrde da povećan „vodeni“ tlak može oštetiti bubreg, ne postoje dokazi koji to potvrđuju. U djece liječene na ovaj način nekoliko je stvari na koje treba obratiti pozornost. Ta bi djeca trebala raditi na usvajanju navika kao što su povećan unos tekućine, redovito pražnjenje stolice, tempirana mokrenja tokom dana te povremena procjena ispražnjavanja mjehura nakon mokrenja. Najveći naglasak je na promptnom prepoznavanju i zbrinjavanju infekcije urinarnog trakta i to posebice one sa sistemnim simptomima što će vjerojatno zahtijevati promjenu modaliteta liječenja.(2)

### 12.2.2. Kontinuirana antibiotska profilaksa

Ovo je i dalje favorizirana prva linija konzervativnog liječenja među dječjim urolozima i nefrolozima. Svrha ovakve primjene antibiotika je smanjenje učestalosti infekcija urinarnog trakta. Ova metoda stvarno to i postiže, no iako je manje infekcija, nema smanjenja učestalosti ožiljkivanja bubrega i kroničnog bubrežnog zatajenja. Sve je više studija koje to potvrđuju te tako stavljaju sumnju na ovaj najčešće korišteni modalitet liječenja. Najveća i najpoznatija klinička studija koja se bavila tom problematikom je RIVUR studija o kojoj ću reći nešto više u sljedećem odlomku. Ukoliko se odlučimo za ovakav tip liječenja najčešće se koriste trimetoprim-sulfometoksazol i amoksisicilin. Profilaktičke doze iznose oko jedne četvrtine doze koja se koristi za liječenje akutne infekcije. Idealno vrijeme primjene bilo bi u večernjim satima kako bi se antibiotik tijekom noći koncentrirao u mokraćnom mjehuru. Jedan od problema koji proizlazi iz kontinuirane antibiotske profilakse jest razvoj rezistentnih bakterijskih sojeva i to prije svega *E. coli*. Infekcije takvim organizmima puno lošije odgovaraju na liječenje te stvaraju velike probleme u djece liječene ovom metodom. Metanalize su pokazale da je taj rizik smanjen primjenom nitrofurantoina umjesto ranije spomenutih antibiotika. (2,5,11,12,16)



#### 12.2.2.1. RIVUR studija

Cilj RIVUR (Randomizirana intervencija za djecu sa vezikoureteralnim refluksom) studije bio je utvrditi vrijednost korištenja antimikrobne profilakse u svrhu smanjenja učestalosti infekcija urinarnog trakta i bubrežnog oštećenja u djece sa vezikoureteralnim refluksom. Radi se o randomiziranoj, placebom kontroliranoj, dvostruko slijepoj, multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 607 djece starosti 2-72 mjeseca od kojih je gotovo dvije trećine bilo mlađe od dvije godine. Medijan starosti bio je 12 mjeseci, 92% ispitanika bile su djevojčice te su ispitanici imali VUR od I do IV stupnja. Korišteni profilaktički antibiotik bio je trimetoprim-sulfometoksazol. Rezultati su pokazali da je relativni rizik za rekurentnu infekciju urinarnog trakta 0,55 što nam govori da je antibiotska profilaksa djelovala kao zaštitni čimbenik i smanjila rizik od rekurentne urinarne infekcije za 50%. Nove bubrežne ožiljke razvilo je 37 djece (8,3%) bez statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne grupe. U grupi koje je uzimala profilaksu antibiotikom bila je veća pojavnost urinarne infekcije sa rezistentnim sojevima *E. coli*, nego u kontrolnoj. Rezultati ove studije sukladni su rezultatima ostalih studijama koje su se bavile tom problematikom. Uzevši ih u obzir zajedno sa potencijalnim manjkavostima tih studija, što su prije svega dijagnostički limiti, treba zaključiti da je prema trenutnim saznanjima optimalan način korištenja ovog modaliteta liječenja tzv. selektivna antibiotska profilaksa.(12,24,25)

### 12.2.3. Endoskopsko liječenje

Iako se radi o metodi koja je opisana još početkom 90-ih godina prošlog stoljeća, tek u posljednje vrijeme počinje uzimati maha. Iako je uspješnost metode nešto lošija nego što se klasične kirurške metode, zbog svoje jednostavnosti i manje invazivnosti ipak nalazi mjesto u liječenju VUR-a. Izvodi se tako da se cistoskopom uđe u mokraćni mjehur te se injicira specijalni materijal u blizinu ušća uretera sa idejom formiranja antirefluksne valvule. Iako je Teflon dao najbolje rezultate, zbog zabilježenih štetnih učinaka i mogućnosti migracije u limfne čvorove, pluća i mozak on se više ne koristi. Danas najčešće korišteni agens je Deflux. Radi se o kopolimeru dekstranomera i hijalurona. On je biorazgradiv, nije imunološki reaktivan te se čini da nema malignog potencijala. Osim raznih umjetnih materijala, moguće je i korištenje autoloških materijala poput masti ili kolagena. No zbog velikog gubitka volumena (i do 100%) nastalog reapsorpcijom oni se vrlo rijetko koriste. Uspješnost metode, iako manja od klasične kirurgije, je i dalje vrlo visoka. Prema metaanalizi koja je obuhvaćala 5527 pacijenata uspješnost metode nakon jedne ili više injekcija doseže i do 85%.<sup>(26)</sup> Naravno ona je niža ukoliko se radi o VUR-u višeg stupnja ili ukoliko postoje pridružena patološka stanja. Uzevši u obzir sve navedeno jasno je da endoskopsko liječenje može u određenim slučajevima biti jako dobro alternativa klasičnom kirurškom liječenju, no u najtežih slučajeva rezultati za sada nisu zadovoljavajući.

#### 12.2.3.1. Intraoperativna kontrastna urosonografija

Svrha ove metode je „nadogradnja“ endoskopskog načina liječenja. Prije nego što se pacijent probudi iz anestezije radi se ultrazvučna evaluacija uspješnosti zahvata te se ovisno o potrebi može odmah ponoviti postupak davanja injekcije. Tako raste učinkovitost endoskopskog načina liječenja te se smanjuje potreba za radiološkim kontrolama i ponovnim zahvatima. Rezultati jedne studije su pokazali da je gotovo u četvrtine zahvata bilo potrebno ponoviti injekciju. U odnosu na kontrolnu grupu uspješnost zahvata nakon 12 mjeseci bila je 20% veća. (27) Nedostaje još studija sa većim brojem ispitanika i studija sa višegodišnjim praćenjem kako bi se ovi rezultati zaista i potvrdili, a razvojem ultrazvučne tehnike i materijala korištenih u injekcijama ova metoda ima veoma svijetlu budućnost.(27)

#### 12.2.4. Kirurško liječenje

Cilj klasičnog kirurškog liječenja je definitivno zbrinjavanje pacijenta sa vezikoureteralnim refluksom. Najčešće indikacije za ovakvo liječenje su: progresivno oštećenje bubrega, zastoj u rastu bubrega, probojni pijelonefritis, refluksi IV. i V. stupnja u male djece te izostanak rezolucije refluksa u starije djece. Temeljni princip je kreiranje dostatnog antirefluksnog mehanizma produljenjem intramuralnog dijela uretera. Mnoge intravezikalne i ekstravezikalne metode su na raspolaganju. Razne klinike preferiraju razne metode, no najčešće korištene metode su Cohenova intravezikalna i Lich-Gregoirova ekstravezikalna koje ću prikazati u nastavku. Kada gledamo sve metode zajedno, prema metaanalizi rađenoj na 6472 pacijenata uspješnost klasičnog kirurškog liječenja je 96%. Ona naravno varira ovisno o stupnju refluksa. Tako je za refluks od I-IV stupnja  $99\pm0,5\%$ , dok je za V. stupanj  $80,7\%$ .(12,28) Komplikacije, iako rijetke, su ipak moguće. Najčešće se radi o pojavi refluksa na istom ili kontralateralnom ureteru te o opstrukciji toka mokraće.

#### 12.2.4.1. Metoda po Cohenu

Metoda po Cohenu je najčešće korištena intravezikalna metoda. Bazira se na ukriženoj reimplantaciji mokraćovoda s formiranjem novog ureteralnog ušća na kontralateralnoj strani. To omogućava postizanje dovoljne duljine intramuralnog dijela te uspostavljanje antirefluksnog mehanizma. Tehnika je idealna za male mjehure te one s tankom mišićnom stijenkom (neuropatski mjehur). Problem ove tehnike je da su novo formirana ušća mokraćovoda cistoskopski teže dostupna za potrebe kateterizacije ili postavljanja stenta.(1,2,29,30)

#### 12.2.4.2. Lich-Gregoir metoda

Ovo je najčešće korištena ekstravezikalna metoda te prema nekim autorima najčešće korištena metoda uopće. Pristupa se mjehuru s vanjske strane te se mobilizira ureter. Zatim se seroza i mišićni sloj mjehura otvaraju i u novonastalo korito se smješta ureter. Šavovi zatvaraju rez približno kao detruzor te stvaraju dostatno dug submukozni tunel. Glavna prednost te metode je to što se mobilizacija i reimplantacija mokraćovoda radi bez ulaska u lumen mjehura. To smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija poput hematurije i spazma mjehura te skraćuje vrijeme hospitalizacije.(2,12,30,31)

#### 12.2.4.3. Bradić-Pasinijeva metoda

Radi se o metodi razvijenoj u KBC Zagreb početkom 80-tih godina prošlog stoljeća. To je ekstravezikalna metoda znana još i kao antirefluksna ureterocistoneostomija na verteksu mokraćnog mjehura. Iako je dugo vremena bila metoda prvog izbora sa visokom uspješnosti i malobrojnim komplikacijama, zbog razvoja novih metoda danas se najčešće koristi kao alternativna metoda.(31)

### 12.3. Praćenje pacijenata nakon rezolucije VUR-a

Pošto za najtežu komplikaciju VUR-a, oštećenje bubrega, treba proći vrijeme da bi se klinički prikazala, neobično je važno da se pacijenti dugoročno prate. To posebno vrijedi za one koji su imali evidentne bubrežne ožiljke i prije rezolucije te za one koji imaju rekurentne infekcije urinarnog trakta i nakon rezolucije. Tako smjernice Američkog urološkog društva preporučuju godišnje praćenje pacijenata koji su ultrazvučno ili scintigrafski imali nađene abnormalnosti bubrega. Jedan takav kontrolni pregled mora obuhvaćati mjerenje krvnog tlaka, visine, težine te analizu urina na prisustvo proteina ili znakova infekcije. Takvi se pregledi preporučuje do kraja adolescencije. Za one kod kojih nakon rezolucije VUR-a dođe do urinarne infekcije sa sistemnim simptomima treba tragati za disfunkcijom crijeva ili mjehura ili za rekurentnim vezikoureteralnim refluksom. (15,30)

### 13. ZAKLJUČAK

Vezikoureteralni refluks je svakako jedno od kontroverznih stanja dječje urologije. O kojem god segmentu govorili, epidemiologiji, patofiziologiji, dijagnostici ili liječenju postoje brojne nejasnoće koje se napretkom tehnologije i znanosti postupno razrješavaju. Činjenica je da pacijenti s VUR-om nikad nisu bili kvalitetnije liječeni nego što su danas. Većina se refluksa otkrije potpuno slučajno u asimptomatskih pacijenata. To otvara gomilu pitanja u glavi kliničara. Koga liječiti? Kada liječiti? Kako liječiti? Točnih i univerzalnih odgovora na ova pitanja nema jer oni ovise o pojedinom pacijentu te specifičnostima njega i njegove bolesti. Stoga svakom djetetu treba omogućiti optimalan dijagnostičko-terapijski pristup. Vjerujem da je budućnost svjetla i da se vrlo brzim koracima približavamo idealnom stanju. A to je ono kada će se liječiti samo oni koji to moraju, u trenu kada je to najbolje za njih te sa najefikasnijom i najmanje invazivnom metodom. Probiri rizičnih među potpuno zdravom populacijom doprinijet će otkrivanju većeg broja djece u ranim stadijima kada je najšira paleta iskoristivih modaliteta liječenja i ishodi liječenja su najbolji. Upotreba ultrazvuka u dijagnostici i liječenju VUR-a, a i u mnogim drugim stanjima kojima se dječji kirurzi bave, svakako će u budućnosti zauzimati vrlo važno mjesto. Zaokret s klasičnih radioloških dijagnostika prema ultrazvučnoj uz jednaku ili bolju osjetljivost i specifičnost te intraoperativna pripomoć kako bi se potencijalne komplikacije riješile prije nego se dijete probudi, svakako će utjecati na kvalitetu liječenja te zadovoljstvo svih uključenih u taj proces.

## 14. LITERATURA

1. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2015;385(9965):371–9.
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters C. *Campbell-Walsh urology*. Eleventh edition. Elsevier; 2016.
3. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med*. 2008;29(1):28–44.
4. Duran C, Beltrán VP, González A, Gómez C, Riego J Del. Contrast-enhanced Voiding Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children. *Radiographics*. 2017;37(6):1854–69.
5. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546–58.
6. Tokhmafshan F, Brophy PD, Gbadegesin RA, Gupta IR. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(4):565–76.
7. Hickling DR, Sun T-T, Wu X-R. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. *Microbiol Spectr*. 2015; 3(4).



8. Arena S, Iacona R, Impellizzeri P, Russo T, Marseglia L, Gitto E, et al.  
Physiopathology of vesico-ureteral reflux. *Ital J Pediatr.* 2016;42(1):103.
9. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen K V, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE.  
International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux.  
International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105–9.
10. Sargent MA. Opinion. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux?  
*Pediatr Radiol.* 2000;30(9):587–93.
11. Kliegman R, Stanton B, Behrman RE, St. Geme JW, Schor NF, Nelson WE.  
Nelson textbook of pediatrics. Edition 20. Elsevier; 2016.
12. Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ. Ashcraft's Pediatric Surgery. 6th ed.  
Saunders; 2014.
13. Greenbaum LA, Mesrobian H-GO. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am.*  
2006; 53(3):413–27
14. Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's principles and practice of  
medical genetics. Elsevier; 2013.

15. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2010; 184(3):1134–44.
16. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *Eur Urol*. 2012; 62(3):534–42.
17. Mane N, Sharma A, Patil A, Gadekar C, Andankar M, Pathak H. Comparison of contrast-enhanced voiding urosonography with voiding cystourethrography in pediatric vesicoureteral reflux. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol*. 2018; 44(3):261–7.
18. Tse KS, Wong LS, Lau HY, Fok WS, Chan YH, Tang KW, et al. Paediatric vesicoureteric reflux imaging: where are we? Novel ultrasound-based voiding urosonography. *Hong Kong Med J*. 2014;20(5):437–43.
19. Berrocal T, Gayá F, Arjonilla A, Lonergan GJ. Vesicoureteral Reflux: Diagnosis and Grading with Echo-enhanced Cystosonography versus Voiding Cystourethrography. *Radiology*. 2001; 221(2):359–65.
20. Mane N, Sharma A, Patil A, Gadekar C, Andankar M, Pathak H. Comparison of contrast-enhanced voiding urosonography with voiding cystourethrography in pediatric vesicoureteral reflux. *Turkish J Urol*. 2018.

21. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I. Kirurgija. Naklada Ljevak; 2007.
22. Heuter KJ. Excretory urography. Clin Tech Small Anim Pract. 2005;20(1):39–45.
23. Peters CA, Skoog SJ, Billy S, Arant J, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Management and Screening of Primary Vesicoureteral Reflux in Children: AUA Guideline. 2010.
24. Cara-Fuentes G, Gupta N, Garin EH. The RIVUR study: a review of its findings. Pediatr Nephrol. 2015;30(5):703–6.
25. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW, RIVUR Trial Investigators. The RIVUR trial: a factual interpretation of our data. Pediatr Nephrol. 2015;30(5):707–12.
26. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, et al. Endoscopic Therapy for Vesicoureteral Reflux: A Meta-Analysis. I. Reflux Resolution and Urinary Tract Infection. J Urol. 2006;175(2):716–22.
27. Woźniak MM, Osemlak P, Pawelec A, Brodzisz A, Nachulewicz P, Wieczorek AP, et al. Intraoperative contrast-enhanced urosonography during endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. Pediatr Radiol. 2014;44(9):1093–100.

28. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol. 1997; 157(5):1846–51.
29. Župančić B, Popović LJ, Župančić V, Augustin G. Primary Vesicoureteric Reflux - Our 20 Years' Experience. Eur J Pediatr Surg. 2004;14(5):339–44.
30. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol. 2012;62(3): 534–42.
31. Penna FJ, Caldamone A, Koyle MA. Coming full circle with vesicoureteral reflux: From Hutch to bladder and bowel dysfunction. J Pediatr Urol. 2017; 13(2):189–91.
32. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. J Am Soc Nephrol. 2008;19(5):847–62.
33. Hajiye P, Burgu B. Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux. Eur Urol Focus. 2017;3(2–3):181–8.

34. Wang H-HS, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, et al. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis in Children with Vesicoureteral Reflux: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2015;193(3):963–9.
35. Sargent MA. Opinion. *Pediatr Radiol*. 2000;30(9):587–93.
36. Bernardes R de P. Vesicoureteral reflux in children - there is still much controversy. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):6–7.
37. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):847–62.
38. Mohammadjafari H, Alam A, Mohammadi S, Mousavi S-A, Kosaryan A, Khademloo M, et al. Outcome of vesicoureteral reflux in infants: impact of prenatal diagnosis. *Iran J Pediatr*. 2013;23(4):439–44.
39. Schwartz SI, Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, et al. *Schwartz's principles of surgery*. New York : McGraw-Hill Education; 2014.
40. Arena S, Iacona R, Impellizzeri P, Russo T, Marseglia L, Gitto E, et al. Physiopathology of vesico-ureteral reflux. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):103.

## 15. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 9.7.1991. u Varaždinu. Završio sam II. osnovnu školu Varaždin i Osnovnu glazbenu školu Varaždin, smjer klarinet. Nakon osnovne škole završio sam opći smjer Prve gimnazije Varaždin. Dugi niz godina trenirao sam vaterpolo. U kraćim periodima bavio sam se ostalim sportovima, svirao razne instrumente i pohađao dramske grupe. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2012. godine. Tijekom studija sudjelovao sam u aktivnostima nekoliko studentskih sekcija i udruga (pedijatrijska, kirurška, CroMSIC, SUBOS). Demonstrator sam na Katedri za patofiziologiju, Katedri za pedijatriju i Katedri za kirurgiju. U 8. mjesecu 2018. godine bio sam na studentskoj razmjeni u Varšavi na Zavodu za dječju kirurgiju. Osim engleskog jezika, tijekom školovanja učio sam francuski i njemački. U slobodno vrijeme sudjelujem u volonterskim aktivnostima, bavim se sportom i sviram. Područja interesa su mi pedijatrija i kirurgija.

## **16. ZAHVALE**

Zahvaljujem obitelji na ogromnoj podršci i razumijevanju tijekom studiranja.

Zahvaljujem svim prijateljima koji su bili tu kada je to bilo potrebno.

Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Tomislavu Luetiću na lijepoj suradnji, korisnim savjetima i usmjeravanjima koja su mi olakšala izradu ovog rada.

Hvala i svima ostalima koji su mi na bilo koji način olakšali ovaj put.